SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Frimig Duo 85 mg/500 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje sumatriptánium-sukcinát, čo zodpovedá 85 mg sumatriptánu a 500 mg sodnej soli naproxénu.

Pomocné látky so známym účinkom
Každá tableta obsahuje 60 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Stredne modrá filmom obalená tableta kapsulovitého tvaru s dĺžkou, šírkou a hrúbkou 19 mm x 10 mm x 7 mm, s vyrazeným „85/500“ na jednej strane a hladká na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Frimig Duo je indikovaný na akútnu liečbu záchvatov migrény vo fáze bolesti hlavy s aurou alebo bez aury u dospelých pacientov, u ktorých je liečba monokomponentným liekom nedostatočná.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí
Frimig Duo je indikovaný na akútnu liečbu záchvatu migrény a nemá sa podávať profylakticky. Odporúčaná dávka sumatriptánu/naproxénu sa nemá prekročiť.

Odporúča sa podať sumatriptán/naproxén čo najskôr po nástupe migrénovej bolesti hlavy, je však rovnako účinný, ak sa podá v ktoromkoľvek štádiu záchvatu migrény.

Odporúčaná dávka pre dospelých je jedna tableta sumatriptánu/naproxénu 85 mg/500 mg.

Ak pacient nereaguje na prvú dávku sumatriptánu/naproxénu, druhá dávka sa počas toho istého záchvatu nemá užiť.
Ak pacient reagoval na prvú dávku, ale symptómy sa opakujú, môže sa podať druhá dávka za predpokladu, že medzi dvoma dávkami je minimálny interval dve hodiny.

Maximálna odporúčaná dávka v priebehu 24 hodín sú 2 tablety, ktoré sa užijú s odstupom najmenej 2 hodín. Bezpečnosť liečby v priemere viac ako 5 záchvatov migrény v priebehu 30 dní nebola stanovená.

Pediatrická populácia
Účinnosť a bezpečnosť sumatriptánu/naproxénu u detí mladších ako 18 rokov nebola stanovená.

Starší pacienti (nad 65 rokov)
Sumatriptán/naproxén sa neskúmal u geriatrických pacientov a jeho použitie v tejto populácii sa neodporúča. U starších pacientov je pravdepodobnejšie, že budú mať zníženú funkciu pečene a obličiek súvisiacu s vekom.

Porucha funkcie pečene
Vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku sumatriptánu/naproxénu sa neskúmal. Sumatriptán/naproxén je kontraindikovaný u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou (Childovo-Pughovo skóre B a C) poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). Sumatriptán/naproxén sa neodporúča u pacientov s miernym poškodením pečene (Childovo-Pughovo skóre A). Ak je potrebné použiť sumatriptán/naproxén u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene, má sa použiť iba jedna dávka v priebehu 24 hodín a pacient má byť počas liečby monitorovaný.

Porucha funkcie obličiek
Vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku sumatriptánu/naproxénu sa neskúmal. Sumatriptán/naproxén je kontraindikovaný u pacientov s hodnotou glomerulárnej filtrácie (GFR, *Glomerular Filtration Rate*) menej ako 30 ml/min/1,73 m^2 (pozri časť 4.3). U pacientov s miernym alebo stredne ťažkým poškodením obličiek sa má podať iba jedna dávka v priebehu 24 hodín a počas liečby sa má sledovať funkcia obličiek.

Spôsob podávania
Perorálne použitie.
Tablety Frimig Duo sa majú prehltnúť celé a zapiť vodou. Tablety sa nemajú lámať, drviť ani žuvať, pretože to môže ovplyvniť optimálnu rýchlosť absorpcie lieku.
Tablety Frimig Duo sa môžu podávať s jedlom alebo bez neho.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Sumatriptán/naproxén je kontraindikovaný u pacientov:
- s ťažkým srdcovým zlyhaním, s anamnézou infarktu myokardu alebo ischemickou chorobou srdca, koronárnym vazospazmom (Prinzmetalova angína), ochorením periférnych ciev alebo symptómami alebo prejavmi zodpovedajúcimi ischemickej chorobe srdca
- s anamnézou ischemickej cievnej mozgovej príhody alebo tranzitórnym ischemickým atakom (*Transient Ischaemic Attack*, TIA) pretože títo pacienti sú vystavení vyššiemu riziku ischemickej cievnej mozgovej príhody
- s preukázanými reakciami z precitlivenosti (napr. nosové polypy, astma, rinitída, angioedém alebo žihľavka) ako odpoveď na ibuprofén, aspirín alebo iné nesteroidné protizápalové/analgetické lieky (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*, NSAID). Tieto reakcie môžu byť smrteľné. U takýchto pacientov boli hlásené závažné anafylaktické reakcie podobné reakciám na naproxén
- s anamnézou krvácania alebo perforácie do hornej časti gastrointestinálneho traktu súvisiace s predchádzajúcou liečbou NSAID
- s aktívnym akútnym peptickým vredom alebo gastrointestinálnym krvácaním, alebo opakovanými predchádzajúcimi epizódami (dve alebo viac rôznych epizód preukázanej ulcerácie alebo krvácania)
- so stredne závažnou a závažnou hypertenziou a miernou nekontrolovanou hypertenziou
- s ťažkým poškodením obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie GFR <30 ml/min/1,73 m^2)
- so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene.

Sumatriptán/naproxén sa nesmie užívať:

- súčasne s ergotamínom alebo derivátmi ergotamínu (vrátane metysergidu) alebo akýmkoľvek triptánom/agonistom 5-hydroxytryptamín1 (5-HT1) receptora
- súčasne s reverzibilnými (napr. moklobemid) alebo ireverzibilnými (napr. selegilín) inhibítormi monoaminooxidázy (IMAO) (pozri časť 4.5)
- do 2 týždňov po prerušení liečby IMAO (pozri časť 4.5)
- počas posledného trimestra gravidity (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sumatriptán/naproxén sa má užívať iba v prípade jednoznačnej diagnózy migrény.

Sumatriptán/naproxén nie je indikovaný na liečbu hemiplegickej, bazilárnej alebo oftalmoplegickej migrény.

Pred liečbou sumatriptánom/naproxénom je potrebné dbať na to, aby sa vylúčili potenciálne závažné neurologické stavy (napr. cievna mozgová príhoda, TIA), ak sa u pacienta prejavia atypické symptómy alebo ak mu nebola stanovená vhodná diagnóza vyžadujúca použitie sumatriptánu.

Nežiaduce účinky možno minimalizovať užitím najnižšej účinnej dávky počas čo najkratšej doby potrebnej na zvládnutie symptómov (pozri časť 4.2 a gastrointestinálne a kardiovaskulárne riziká nižšie). Pacienti dlhodobo liečení NSAID majú byť pod pravidelným lekárskym dohľadom na sledovanie nežiaducich účinkov. Podľa Medzinárodnej spoločnosti pre bolesť hlavy (*International Headache Society*, IHS) pravidelné užívanie liekov na akútnu alebo symptomatickú migrénu po dobu dlhšiu než 9 dní v jednom mesiaci a viac než 3 mesiace môže viesť k bolesti hlavy z nadmerného užívania liekov (*Medication Overuse Headache,* MOH). Zvyčajne, ale nie vždy, MOH ustúpi po ukončení nadmerného užívania.

<u>Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky</u>

Sumatriptán
Sumatriptán, zložka lieku Frimig Duo, môže spôsobiť vazospazmus koronárnej artérie. Sumatriptán/naproxén je kontraindikovaný u pacientov s nekontrolovanou hypertenziou, ischemickou chorobou koronárnej artérie, srdcovou arytmiou a u pacientov s anamnézou infarktu myokardu (pozri časť 4.3). Sumatriptán/naproxén sa neodporúča u pacientov s rodinnou anamnézou alebo rizikovými faktormi s predispozíciou pre ochorenia koronárnej artérie.

Sumatriptán môže byť spojený s prechodnými symptómami zahŕňajúcimi bolesť na hrudi a pocit zvierania, ktoré môžu byť intenzívne a postihovať hrdlo (pozri časť 4.8). Ak sa predpokladá, že takéto symptómy poukazujú na ischemickú chorobu srdca, nemajú sa podávať žiadne ďalšie dávky sumatriptánu a majú sa vykonať príslušné vyšetrenia.

Sumatriptán sa nemá podávať pacientom s rizikovými faktormi pre vznik ischemickej choroby srdca, vrátane tých pacientov, ktorí sú silnými fajčiarmi alebo užívajú nikotínovú substitučnú liečbu, bez predchádzajúceho kardiovaskulárneho vyšetrenia (pozri časť 4.3). Osobitná pozornosť sa má venovať ženám po menopauze a mužom nad 40 rokov s týmito rizikovými faktormi. Tieto vyšetrenia však nemusia odhaliť každého pacienta s ochorením srdca, a vo veľmi zriedkavých prípadoch sa závažné srdcové príhody vyskytli u pacientov bez základného kardiovaskulárneho ochorenia.

Sumatriptán sa má podávať s opatrnosťou u pacientov s miernou kontrolovanou hypertenziou, keďže u malej skupiny pacientov bolo pozorované prechodné zvýšenie krvného tlaku a zvýšená periférna vaskulárna rezistencia (pozri časť 4.3).

Naproxén
Sodná soľ naproxénu, zložka lieku Frimig Duo, je nesteroidné protizápalové liečivo (NSAID). Užívanie niektorých NSAID je spojené so zvýšeným výskytom kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov (ako je infarkt myokardu, náhla mozgová príhoda alebo trombotické príhody), ktoré môžu byť

fatálne. S dĺžkou užívania môže toto riziko narastať. Pacienti s kardiovaskulárnym ochorením alebo s rizikovými faktormi pre kardiovaskulárne choroby môžu byť vystavení väčšiemu riziku.

Užívanie NSAID, ako je sodná soľ naproxénu, ktorý je zložkou Frimig Duo, môže podporovať retenciu sodíka v závislosti od dávky prostredníctvom renálneho mechanizmu, čo môže viesť k zvýšeniu krvného tlaku a/alebo exacerbácii kongestívneho zlyhania srdca.

Informácie z klinických štúdií a epidemiologické údaje naznačujú, že užívanie niektorých NSAID (najmä vo vysokých dávkach a pri dlhodobom užívaní) môže byť spojené s mierne zvýšeným rizikom trombózy v artériách (napríklad infarkt myokardu alebo náhla mozgová príhoda). Epidemiologické štúdie naznačujú, že užívanie naproxénu v nízkych dávkach (1 000 mg denne) môže byť spojené s nižším rizikom, určité riziko nemožno vylúčiť.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym srdcovým zlyhaním, potvrdenou ischemickou chorobou srdca, ochorením periférnych artérií a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením majú byť liečení naproxénom len po starostlivom zvážení. Rovnako je potrebné zvážiť začatie dlhodobej liečby u pacientov s rizikovými faktormi pre kardiovaskulárne ochorenia (napríklad hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus a fajčenie).

Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia a perforácia

Naproxén
Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia a perforácia, ktoré môžu byť fatálne, boli hlásené pri užívaní všetkých NSAID kedykoľvek počas liečby, s varovnými príznakmi alebo bez nich alebo bez predchádzajúceho výskytu závažných gastrointestinálnych vedľajších účinkov.

Riziko gastrointestinálneho krvácania, ulcerácie a perforácie je vyššie pri vyšších dávkach, pri predchádzajúcom výskyte ulcerácie, najmä ak je komplikovaná krvácaním a perforáciou (pozri časť 4.3) a u starších pacientov. Títo pacienti majú začať liečbu najnižšou dostupnou dávkou. U týchto pacientov, ako aj u pacientov, ktorí súčasne potrebujú nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej alebo iných liekov, ktoré pravdepodobne zvyšujú gastrointestinálne riziko, sa má zvážiť kombinovaná liečba s ochrannými liečivami (napríklad mizoprostol alebo inhibítory protónovej pumpy) (pozri časť 4.5).

Pacienti, ktorí mali predtým problémy s gastrointestinálnou toxicitou, najmä starší pacienti, majú hlásiť akékoľvek nezvyčajné abdominálne príznaky (hlavne krvácanie), najmä na začiatku liečby. Opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorí sú súbežne liečení liekmi, ktoré môžu zvýšiť riziko ulcerácie alebo krvácania, ako sú perorálne kortikosteroidy, antikoagulanciá ako warfarín, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a lieky, ktoré pôsobia proti agregácii krvných doštičiek, ako je kyselina acetylsalicylová (pozri časť 4.5).

Keď sa u pacientov užívajúcich naproxén objaví gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia, liečba sa má ukončiť (pozri časť 4.3). NSAID sa majú užívať s opatrnosťou u pacientov s gastrointestinálnymi ochoreniami v anamnéze (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba), keďže sa tieto stavy môžu zhoršiť (pozri časť 4.8).

Sérotonínový syndróm

Sumatriptán
Hlásenia, popisujúce pacientov so sérotonínovým syndrómom (vrátane zmeneného duševného stavu, autonómnej nestability a neuromuskulárnych abnormalít) po použití selektívneho inhibítora spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a sumatriptánu, boli po uvedení lieku na trh zriedkavé. Sérotonínový syndróm bol hlásený po súbežnej liečbe triptánmi a inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI). Ak je súbežná liečba sumatriptánom a SSRI alebo SNRI klinicky opodstatnená, odporúča sa primerané sledovanie pacienta (pozri časť 4.5).

Závažné nežiaduce kožné reakcie (SCAR)

Naproxén
Po uvedení na trh bol v súvislosti s liečbou naproxénom hlásený Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a lieková reakcia s eozinofíliou a so systémovými príznakmi (DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne (pozri časť 4.8). Zdá sa, že najväčšie riziko týchto reakcií majú pacienti na začiatku liečby: vo väčšine prípadov začala reakcia v prvom mesiaci liečby. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, liečba liekom Frimig Duo sa má okamžite ukončiť. Ak sa u pacienta pri použití lieku Frimig Duo vyvinuli SJS, alebo TEN alebo DRESS, liečba liekom Frimig Duo sa nesmie znovu začať a má sa natrvalo ukončiť.

Hematologické reakcie

Naproxén
Naproxén znižuje agregáciu krvných doštičiek a predlžuje čas krvácania. Pacienti, ktorí majú poruchy zrážanlivosti krvi alebo užívajú liečivá ovplyvňujúce hemostázu, majú byť pri podávaní liekov obsahujúcich naproxén starostlivo sledovaní.

Záchvaty

Sumatriptán
U pacientov s anamnézou epileptických záchvatov alebo inými rizikovými faktormi, ktoré znižujú prah záchvatov, sa má sumatriptán užívať so zvýšenou opatrnosťou, keďže v súvislosti so sumatriptánom boli hlásené epileptické záchvaty (pozri časť 4.8).

Reakcie z precitlivenosti

Sumatriptán
U pacientov so známou precitlivenosťou na sulfónamidy sa môže po podaní sumatriptánu prejaviť alergická reakcia. Reakcie sa môžu pohybovať od kožnej precitlivenosti až po anafylaxiu. Dôkazy o skríženej citlivosti sú obmedzené, avšak pred užitím sumatriptánu u týchto pacientov je potrebná opatrnosť.

Naproxén
U citlivých jedincov sa môžu vyskytnúť reakcie z precitlivenosti. Anafylaktické (anafylaktoidné) reakcie sa môžu vyskytnúť u pacientov s anamnézou precitlivenosti po expozícii kyseline acetylsalicylovej, iným NSAID alebo liekom obsahujúcim naproxén, ale aj bez tejto anamnézy. Môžu sa vyskytnúť aj u osôb s anamnézou angioedému, bronchospastickej reaktivity (napr. astma), rinitídy a nosových polypov. Anafylaktoidné reakcie, ako je anafylaxia, môžu mať smrteľné následky.

Renálne účinky

Naproxén
Dehydratácia počas užívania protizápalového analgetika (t.j. NSAID) zvyšuje riziko akútneho zlyhania obličiek, preto je potrebné prípadnú dehydratáciu pacienta upraviť pred začatím liečby naproxénom. Liečba naproxénom sa má začať opatrne u pacientov s anamnézou značnej dehydratácie. Tak ako iné protizápalové analgetiká, dlhodobá liečba naproxénom spôsobila renálnu papilárnu nekrózu a iné patologické renálne zmeny.

Podávanie NSAID môže spôsobiť od dávky závislé zníženie tvorby prostaglandínov a urýchliť zlyhanie obličiek. Pacienti s najväčším rizikom tejto reakcie sú pacienti s poruchou funkcie obličiek, srdcovou poruchou, dysfunkciou pečene, pacienti užívajúci diuretiká, inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, antagonisty angiotenzín II receptora a starší pacienti. U týchto pacientov sa má tiež sledovať funkcia obličiek (pozri tiež časť 4.2).

Boli hlásené poruchy funkcie obličiek, zlyhanie obličiek, akútna intersticiálna nefritída, hematúria, proteinúria, renálna papilárna nekróza a príležitostne nefrotický syndróm spojený s naproxénom.

Poruchy dýchania

Naproxén
Opatrnosť je potrebná pri podávaní pacientom, ktorí trpia alebo majú v anamnéze bronchiálnu astmu alebo alergické ochorenie, pretože bolo hlásené, že NSAID u takýchto pacientov vyvolávajú bronchospazmus.

Starší pacienti

Naproxén
Starší a/alebo oslabení pacienti majú zvýšenú frekvenciu nežiaducich reakcií na NSAID, najmä gastrointestinálne krvácanie a perforácie, ktoré môžu byť smrteľné (pozri časť 4.2). Dlhodobé užívanie NSAID sa u týchto pacientov neodporúča. Ak je potrebná dlhodobá liečba, pacienti majú byť pravidelne kontrolovaní.

Použitie u pacientov s poruchou pečene a renálnych funkcií

Naproxén
Tak ako pri iných NSAID môže dôjsť k zvýšeniu jedného alebo viacerých testov funkcie pečene. Hepatálne abnormality môžu byť skôr výsledkom precitlivenosti ako priamej toxicity. U tohto liečiva, ako aj pri iných NSAID, boli hlásené závažné hepatálne reakcie, vrátane žltačky a hepatitídy (niektoré prípady hepatitídy boli smrteľné). Bola hlásená krížová reaktivita.

U pacientov s renálnou insuficienciou sa musí naproxén podávať s mimoriadnou opatrnosťou, najmä ak ide o dlhodobú liečbu. Treba dbať aj na dostatočnú diurézu.

V prípade zníženej renálnej perfúzie sa odporúča sledovať funkciu obličiek pred a počas liečby naproxénom.

Sumatriptán
Sumatriptán sa má podávať s opatrnosťou u pacientov so stavmi, ktoré môžu významne ovplyvniť absorpciu, metabolizmus alebo vylučovanie liečiv, napr. poruchou funkcie pečene (stupeň A alebo B podľa Childa-Pugha; pozri časti 4.2 a 5.2) alebo obličiek.

Kombinácia s inými NSAID

Naproxén
Kombinácia liekov obsahujúcich naproxén a iné NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2, sa neodporúča z dôvodu kumulatívnych rizík vyvolania závažných nežiaducich účinkov súvisiacich s NSAID.

Účinky na oči

Naproxén
Štúdie nepreukázali zmeny na oku pripísateľné podávaniu naproxénu. U používateľov NSAID, ktoré zahŕňajú naproxén, boli hlásené prípady nežiaducich očných porúch vrátane opacity rohovky, papilitídy, retrobulbárnej optickej neuritídy a papiloedému (opuchu papily zrakového nervu) (pozri časť 4.8), hoci príčinnú súvislosť nebolo možné stanoviť. Vzhľadom na to majú pacienti, u ktorých sa počas liečby liekmi obsahujúcimi naproxén vyskytnú poruchy videnia, majú absolvovať oftalmologické vyšetrenie.

Iné upozornenia

Sumatriptán
Počas súbežného užívania triptánov a rastlinných prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) sa môžu vedľajšie účinky vyskytovať častejšie.

Naproxén
Antipyretické a protizápalové účinky naproxénu môžu znížiť horúčku a zápal, čím sa zníži ich význam ako diagnostických prejavov.

Dlhodobé užívanie akéhokoľvek druhu liekov proti bolestiam hlavy ich môže zhoršiť. Ak sa takáto situácia vyskytne alebo je na ňu podozrenie, treba vyhľadať lekársku pomoc a liečbu prerušiť. Podozrenie na diagnózu bolesti hlavy z nadmerného užívania liekov (*Medication Overuse Headache*, MOH) by sa malo vziať do úvahy u pacientov, ktorí majú časté alebo každodenné bolesti hlavy napriek (alebo kvôli) pravidelnému užívaniu liekov proti bolestiam hlavy.

U pacientov so systémovým lupus erythematosus (SLE) a zmiešanými poruchami spojivového tkaniva môže byť zvýšené riziko aseptickej meningitídy (pozri časť 4.8).

U niekoľkých pacientov bol hlásený mierny periférny edém.

V metabolických štúdiách sa nepozorovala žiadna retencia sodíka, ale nedá sa vylúčiť, že u niektorých pacientov s (pravdepodobne) abnormálnymi srdcovými funkciami je vyššie riziko prejavu tohto vedľajšieho účinku.

Ak sa koža stane jemnou, ak sa objavia pľuzgiere alebo iné príznaky naznačujúce pseudoporfýriu, liečba sa musí prerušiť a pacient má byť starostlivo sledovaný.

Vo výnimočných prípadoch môže varicella spôsobiť závažné infekčné komplikácie kože a mäkkých tkanív. Dodnes nie je možné vylúčiť úlohu NSAID pri potenciácii týchto infekcií. Preto sa odporúča vyhnúť sa užívaniu naproxénu v prípade ovčích kiahní.

Starší pacienti
Pri podávaní vysokých dávok naproxénu starším pacientom sa odporúča opatrnosť, pretože existujú indikácie, že u týchto pacientov sa zvyšuje množstvo naproxénu neviazaného na bielkoviny.
U starších pacientov sa častejšie vyskytujú vedľajšie účinky NSAID, najmä gastrointestinálne krvácanie a perforácia, ktoré môžu byť smrteľné (pozri časť 4.2).

Pomocné látky
Tento liek obsahuje 60 mg sodíka v jednej tablete, čo zodpovedá 3% WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie lieku Frimig Duo s inými liekmi sa neuskutočnili. Očakáva sa, že interakcie s liekom Frimig Duo budú odrážať interakcie jednotlivých zložiek.

Ergotamín a triptány/agonisty receptora 5-HT1

Sumatriptán
Bolo hlásené, že lieky obsahujúce námeľ, spôsobujú predĺžené vazospastické reakcie. Pretože existuje teoretický základ, že tieto účinky sú aditívne, lieky obsahujúce námeľ alebo lieky typu námeľ (ako dihydroergotamín alebo metysergid) sú kontraindikované do 24 hodín po podaní sumatriptánu/naproxénu (pozri časť 4.3).

Podávanie sumatriptánu/naproxénu s inými 5-HT1 agonistami sa u pacientov s migrénou nehodnotilo. Keďže zvýšené riziko koronárneho vazospazmu je teoretickou možnosťou pri súbežnom podávaní 5-

HT1 agonistov, užitie týchto liečiv v intervale kratšom ako 24 hodín je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Inhibítory monoaminooxidázy

Sumatriptán
V štúdiách vykonaných na obmedzenom počte pacientov inhibítory MAO znižovali klírens sumatriptánium-sukcinátu, čím sa významne zvyšuje systémová expozícia. Preto je liečba sumatriptánom/naproxénom kontraindikovaná u pacientov užívajúcich IMAO a do 2 týždňov po ukončení liečby IMAO (pozri časť 4.3).

Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu

Sumatriptán
Po uvedení lieku na trh boli zriedkavé hlásenia popisujúce pacientov so sérotonínovým syndrómom (vrátane zmeneného duševného stavu, autonómnej nestability a neuromuskulárnych abnormalít) po užití SSRI a sumatriptánu. Sérotonínový syndróm bol hlásený aj po súbežnej liečbe triptánmi a SNRI (pozri časť 4.4).

Naproxén
Pri kombinácii SSRI s NSAID je zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).

Antikoagulanciá

Naproxén
Považuje sa za nebezpečné užívať NSAID v kombinácii s antikoagulanciami, ako je warfarín alebo heparín, pokiaľ sa tak nedeje pod priamym lekárskym dohľadom, pretože NSAID môžu zvyšovať účinky antikoagulancií (pozri časť 4.4).

Metotrexát

Naproxén
Pri súbežnom podávaní s metotrexátom sa odporúča opatrnosť z dôvodu možného zvýšenia jeho toxicity, pretože bolo hlásené, že naproxén, ako iné NSAID, na zvieracom modeli znižuje tubulárnu sekréciu metotrexátu.

Srdcové glykozidy

Naproxén
NSAID môžu zvýšiť plazmatické hladiny srdcových glykozidov, ak sa podávajú súbežne so srdcovými glykozidmi, ako je digoxín. Počas súbežnej liečby NSAID a po nej môže byť potrebné zvýšené monitorovanie a úprava dávkovania digitalisových glykozidov.

Lítium

Sumatriptán
Súbežné užívanie sumatriptánu a lítia môže zvýšiť riziko sérotonínového syndrómu.

Naproxén
Pri ukončení a začatí liečby NSAID sa odporúča monitorovanie plazmatických koncentrácií lítia, pretože sa môžu vyskytnúť zvýšené koncentrácie lítia.

Cyklosporín

Naproxén

Tak ako pri všetkých NSAID sa odporúča opatrnosť pri súbežnom podávaní cyklosporínu z dôvodu zvýšeného rizika nefrotoxicity.

Takrolimus

Naproxén
Existuje možné riziko nefrotoxicity pri podávaní NSAID s takrolimom.

Kyselina acetylsalicylová

Naproxén
Klinické farmakodynamické údaje naznačujú, že súbežné užívanie naproxénu viac ako jeden deň po sebe môže inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na aktivitu krvných doštičiek a táto inhibícia môže pretrvávať až niekoľko dní po ukončení liečby naproxénom. Klinický význam tejto interakcie nie je známy.

Antiagreganciá

Naproxén
Pri kombinácii antiagregancií s NSAID existuje zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).
Experimentálne štúdie zistili, že klopidrogrel zvyšuje gastrointestinálnu stratu krvi vyvolanú naproxénom. Pravdepodobne to bude platiť pre všetky NSAID.
NSAID sa nemajú kombinovať s tiklopidínom kvôli dodatočnej inhibícii funkcie trombocytov.

Laboratórne testy

Schopnosť sumatriptánu/naproxénu interferovať s bežne používanými klinickými laboratórnymi testami sa neskúmala.

Sumatriptán
Nie je známe, že by sumatriptánium-sukcinát interferoval s bežne používanými klinickými laboratórnymi testami.

Naproxén
Odporúča sa, aby sa liečba naproxénom dočasne prerušila 48 hodín pred vykonaním testov funkcie nadobličiek, pretože naproxén môže umelo interferovať s niektorými testami na 17-ketogénne steroidy. Podobne môže naproxén interferovať s niektorými testami kyseliny 5-hydroxyindoloctovej v moči.

Naproxén môže znížiť agregáciu krvných doštičiek a predĺžiť čas krvácania. Tento účinok je potrebné mať na pamäti pri určovaní časov krvácania.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Naproxén
Inhibícia syntézy prostaglandínov môže negatívne ovplyvniť graviditu a/alebo embryonálny/fetálny vývoj. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratu a srdcových malformácií a gastroschízy po použití inhibítorov syntézy prostaglandínov v skorých štádiách gravidity. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií sa zvýšilo z menej ako 1 % na približne 1,5 %. Pripúšťa sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou liečby.

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie naproxénu spôsobiť oligohydramnión v dôsledku poruchy funkcie obličiek plodu. Táto situácia sa môže objaviť krátko po začatí liečby a po jej ukončení je

zvyčajne reverzibilná. Okrem toho boli po liečbe v druhom trimestri hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus*, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby.

Počas tretieho trimestra tehotenstva môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov spôsobiť u plodu:
- kardiopulmonálnu toxicitu (predčasné zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pľúcna hypertenzia)
- renálnu dysfunkciu, ktorá sa môže rozvinúť do zlyhania obličiek s oligohydramniónom (pozri vyššie a nižšie).

Na konci tehotenstva sú matka a novorodenec vystavení:
- možnému predĺženiu času krvácania, antiagregačnému účinku, ktorý sa môže vyskytnúť aj pri veľmi nízkych dávkach
- inhibícii kontrakcií maternice, čo vedie k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

Sumatriptán
Po uvedení lieku na trh sú dostupné údaje o použití sumatriptánu počas prvého trimestra gravidity od viac ako 1 000 žien. Údaje síce neobsahujú dostatočné informácie na vyvodenie definitívnych záverov, ale nepoukazujú na zvýšené riziko vrodených chýb. Skúsenosti s použitím sumatriptánu v druhom a treťom trimestri sú obmedzené.

Sumatriptán/naproxén
Frimig Duo sa nemá užívať počas prvého a druhého trimestra tehotenstva, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak Frimig Duo užíva žena, ktorá sa pokúša otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra tehotenstva, dávka má byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia. Po expozícii naproxénu počas niekoľkých dní od 20. gestačného týždňa sa má zvážiť predpôrodné monitorovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus*. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba liekom Frimig Duo sa má ukončiť.
Frimig Duo je kontraindikovaný počas tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Bolo hlásené, že obe účinné zložky lieku Frimig Duo, sumatriptán a sodná soľ naproxénu, sa vylučujú do ľudského materského mlieka. Sumatriptán sa vylučuje do materského mlieka, pričom priemerné relatívne dávky pre dojčatá sú < 4 % po podaní jednorazovej dávky sumatriptánu. Vzhľadom na možné nežiaduce účinky týchto liekov u novorodencov sa treba vyhnúť používaniu Frimig Duo u dojčiacich matiek. Akékoľvek materské mlieko odsaté aspoň 12 hodín po liečbe sa má zlikvidovať.

Fertilita

Užívanie naproxénu, ako aj iných liečiv, u ktorých je známe, že inhibujú cyklooxygenázu/syntézu prostaglandínov, môže oslabiť plodnosť a neodporúča sa u žien, ktoré sa snažia otehotnieť. U žien, ktoré majú ťažkosti s otehotnením alebo sa podrobujú vyšetreniam neplodnosti, sa má zvážiť vysadenie naproxénu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonali sa žiadne štúdie o vplyve na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Frimig Duo môže spôsobiť ospalosť a závraty, ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Keďže Frimig Duo obsahuje sumatriptánium-sukcinát aj sodnú soľ naproxénu, pri kombinovanom lieku sa môže vyskytnúť rovnaký typ nežiaducich reakcií hlásených pre tieto jednotlivé zložky.

Po užití 5-HT1 agonistov, ako je sumatriptán, sa vyskytli závažné srdcové príhody, vrátane niektorých, ktoré boli smrteľné. Tieto udalosti sú veľmi zriedkavé a väčšina z nich bola hlásená u pacientov s rizikovými faktormi s predpokladom pre ochorenie koronárnych artérií (*Coronary Artery Disease*, CAD). Hlásené udalosti zahŕňali vazospazmus koronárnych artérií, prechodnú ischémiu myokardu, infarkt myokardu, ventrikulárnu tachykardiu a ventrikulárnu fibriláciu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Najčastejšie nežiaduce reakcie, s ktorými sa stretávame pri NSAID, ako je naproxén, sú gastrointestinálne, z ktorých najzávažnejší je peptický vred s krvácaním alebo bez neho. Smrteľné prípady sa vyskytli najmä u starších ľudí.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie u dospelých so sumatriptánom/naproxénom v klinických štúdiách (incidencia ≥ 2 %) boli: závrat, somnolencia, parestézia, nauzea, sucho v ústach, dyspepsia, nepríjemný pocit na hrudníku. Počas liečby sumatriptánom/naproxénom sa nezistili žiadne nové bezpečnostné zistenia v porovnaní so stanoveným bezpečnostným profilom pre jednotlivé látky.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov
Frekvencie sa definujú nasledovne: veľmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); menej časté (≥1/1000 až <1/100); zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1000); veľmi zriedkavé (<1/10 000); neznáme (z dostupných údajov).

Sumatriptán

Trieda orgánových systémov	**Časté**	**Zriedkavé**	**Veľmi zriedkavé**	**Neznáme**
Poruchy imunitného systému				Reakcie z precitlivenosti v rozsahu od kožnej precitlivenosti (ako je urtikária) po anafylaxiu
Psychické poruchy				Úzkosť
Poruchy nervového systému	Závraty, mravčenie, ospalosť, zmyslové poruchy vrátane parestézie a hypestézie			Záchvaty*, tremor, dystónia, nystagmus, skotóm
Poruchy oka				Záblesky pred očami, diplopia, zhoršené videnie. Strata zraku vrátane trvalých defektov**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				Bradykardia, tachykardia, palpitácie, srdcové arytmie, prechodné ischemické zmeny na EKG, vazospazmus koronárnych artérií, angina pectoris, infarkt

				myokardu (pozri časti 4.3 a 4.4)
Poruchy ciev	Prechodné zvýšenie krvného tlaku, ku ktorému dochádza krátko po liečbe, návaly tepla			Hypotenzia, Ryanaudov syndróm
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea a vracanie***			Ischemická kolitída, hnačka, dysfágia
Poruchy kože a podkožného tkaniva				Hyperhidróza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia			Stuhnutosť krku, artralgia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Bolesť prsníkov		
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania	Bolesť, pocity tepla alebo chladu, tlaku alebo úzkosti (tieto udalosti sú zvyčajne prechodné a môžu byť intenzívne a môžu postihovať ktorúkoľvek časť tela vrátane hrudníka a hrdla). Pocity slabosti, únavy (oba stavy sú väčšinou miernej až stredne silnej intenzity a prechodné)			Bolesť aktivovaná zranením, bolesť aktivovaná zápalom
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			Ojedinele boli pozorované mierne zmeny v hodnotách	

			pečeňových testov	

*Niektoré sa vyskytli u pacientov buď s anamnézou záchvatov, alebo so súbežnými stavmi s náklonnosťou k záchvatom. Existujú aj hlásenia u pacientov, kde žiadne takéto predisponujúce faktory nie sú pozorované.

**Poruchy zraku sa môžu vyskytnúť aj počas samotného záchvatu migrény.

***Vyskytlo sa u niektorých pacientov, ale nie je jasné, či to súvisí so sumatriptánom alebo so základným ochorením.

Naproxén

Trieda orgánových systémov	**Veľmi časté**	**Časté**	**Menej časté**	**Zriedkavé**	**Veľmi zriedkavé**	**Neznáme**
Poruchy krvi a lymfatického systému					Eozinofília, trombocytopénia, leukopénia, pancytopénia, hemolytická anémia, aplastická anémia, agranulocytóza	
Poruchy imunitného systému				reakcie z precitlivenosti, anafylaktická reakcia, angioneurotický edém		
Poruchy metabolizmu a výživy			hyperkaliémia, zadržiavanie tekutín			
Psychické poruchy			Zmeny nálad, depresia, zhoršená schopnosť koncentrácie, kognitívna porucha, nespavosť, porucha spánku			
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy, závraty,	Kŕče		Aseptická meningitída, zhoršenie	Retrobulbárna optická neuritída

		točenie hlavy			Parkinsonovej choroby	
Poruchy oka		Poruchy videnia				Opacita rohovky, papilitída alebo papiloedém
Poruchy ucha a labyrintu		Tinnitus, poruchy sluchu		Strata sluchu		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti*		Zhoršenie srdcového zlyhania (edém, dyspnoe)	Palpitácie			
Poruchy ciev*					Vaskulitída	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				Pľúcny edém, zhoršenie astmy	Eozinofílná pneumonitída	
Poruchy gastrointestinálneho traktu**	Bolesť v hornej časti brucha, pálenie záhy, nauzea, zápcha	Stomatitída, hnačka, vracanie, dyspepsia	Gastrointestinálne vredy, hemorágie a/alebo perforácie, hemateméza, meléna, exacerbácia ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby		Sialoadenitída, pankreatitída	
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, žltačka	Toxická hepatitída		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Pruritus, kožné vyrážky, urtikária, zvýšené potenie, purpura, ekchymóz		Vypadávanie vlasov, fotosenzitivita, pseudoporfýria	Exacerbácia lichen planus, exacerbácia erythema nodosum, exacerbácia systémového lupus	Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) (pozri časť 4.4), fixná

		a			erythematosus (SLE), toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm	lieková erupcia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Myalgia, svalová slabosť		
Poruchy obličiek a močových ciest					Hematúria, zlyhanie obličiek, glomerulonefritída, intersticiálna nefritída, nefrotický syndróm, papilárna nekróza	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Poruchy menštruačného cyklu			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava	Smäd			Horúčka

Opis vybraných nežiaducich reakcií

*) V súvislosti s liečbou NSAID bola hlásená tvorba edému, hypertenzia a srdcové zlyhanie. Informácie z klinických štúdií, ako aj epidemiologické údaje naznačujú, že užívanie naproxénu, najmä vo vysokých dávkach a pri dlhodobom užívaní, môže byť spojené s mierne zvýšeným rizikom trombózy v artériách (napríklad infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda).

**) Gastrointestinálny trakt: Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky súvisia s gastrointestinálnym traktom. Môžu sa objaviť vredy, perforácie a gastrointestinálne krvácanie. Tie môžu byť niekedy život ohrozujúce, najmä pre starších ľudí. Po užití naproxénu bola hlásená nauzea, vracanie, hnačka, nadúvanie, zápcha, pálenie záhy, bolesť brucha, meléna, hemateméza, ulcerózna stomatitída a exacerbácia kolitídy alebo Crohnovej choroby. Gastritída bola pozorovaná zriedkavejšie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Symptómy súvisiace s predávkovaním naproxénom
Príznaky predávkovania môžu pozostávať z nauzey, vracania, bolesti v oblasti žalúdka, ospalosti, závratov, dezorientácie, hnačky, žalúdočného krvácania, kŕčov (zriedkavo), prechodných zmien pečeňových funkcií, hypotrombinémie, zlyhania obličiek, apnoe a metabolickej acidózy.

Symptómy súvisiace s predávkovaním sumatriptánom
Dávky presahujúce 400 mg perorálne a 16 mg subkutánne neboli spojené s inými vedľajšími účinkami, ako sú tie, ktoré sú uvedené v časti 4.8 SPC.

Liečba

Liečba súvisiaca s predávkovaním naproxénom
Pacienti majú byť liečení symptomaticky podľa potreby. Aktívne uhlie sa má podať pacientovi do jednej hodiny, aby sa inhibovala absorpcia a prerušila enterohepatálna cirkulácia.

Hemodialýza neznižuje plazmatickú koncentráciu naproxénu z dôvodu vysokého stupňa väzby na bielkoviny. Hemodialýza však môže byť stále vhodná u pacienta so zlyhaním obličiek, ktorý užil naproxén. Hemodialýza môže urýchliť elimináciu hlavného metabolitu naproxénu, 6-O-demetylnaproxénu.

Na prevenciu gastrointestinálnych komplikácií sa má zvážiť podanie H_2 blokátora alebo inhibítora protónovej pumpy. Má sa zabezpečiť dostatočné vylučovanie moču. Funkcia obličiek a pečene sa má dôkladne sledovať. Ďalšie opatrenia môžu byť indikované podľa klinického stavu pacienta.

Liečba súvisiaca s predávkovaním sumatriptánom
Ak dôjde k predávkovaniu, pacient má byť monitorovaný najmenej 10 hodín a podľa potreby sa má aplikovať štandardná podporná liečba. Nie je známe, aký vplyv má hemodialýza alebo peritoneálna dialýza na plazmatické koncentrácie sumatriptánu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimigreniká, selektívne agonisty serotonínu (5HT1)
ATC kód: N02CC51

Mechanizmus účinku
Frimig Duo je fixná kombinácia sumatriptánium-sukcinátu a sodnej soli naproxénu, pričom každá z nich pravdepodobne prispieva k úľave od bolesti pri migréne prostredníctvom farmakologicky odlišných mechanizmov účinku.

S*umatriptán*
Preukázalo sa, že sumatriptán je špecifický a selektívny agonista 5-hydroxytryptamín-1D (5HT1D) receptora bez účinku na iné podtypy receptora 5HT (5HT2-5HT7).
Vaskulárny $5HT_{1D}$ receptor sa nachádza prevažne v kraniálnych krvných cievach a sprostredkúva vazokonstrikciu. U zvierat sumatriptán spôsobuje selektívnu vazokonstrikciu v karotickom riečisku, ale nemení prietok krvi mozgom. Karotické riečisko dodáva krv do extrakraniálnych a intrakraniálnych tkanív, ako sú meningy, a dilatácia a/alebo tvorba edému v týchto cievach sa považuje za základný mechanizmus migrény u človeka.

Dôkazy zo štúdií na zvieratách navyše naznačujú, že sumatriptán inhibuje aktivitu trojklaného nervu. Oba tieto účinky (kraniálna vazokonstrikcia a inhibícia aktivity trojklaného nervu) môžu prispieť

k antimigrenóznemu účinku sumatriptánu u ľudí.

Naproxén
Naproxén je nesteroidné protizápalové liečivo (NSAID) s antipyretickými vlastnosťami, ako bolo preukázané v klasických testoch na zvieratách. Naproxén prejavuje svoj protizápalový účinok dokonca aj u zvierat po adrenalektómii, čo naznačuje, že jeho účinok nie je sprostredkovaný cez os hypofýzy nadobličiek.

Klinická účinnosť a bezpečnosť
Účinnosť lieku Frimig Duo pri akútnej liečbe migrény s aurou alebo bez aury u dospelých bola preukázaná v 2 pivotných, jednodávkových, randomizovaných, dvojito zaslepených, multicentrických štúdiách s paralelnými skupinami (štúdia 1 a štúdia 2) s použitím placeba a každej jednotlivej aktívnej zložky (sumatriptán a naproxén) ako porovnávacie liečby. Osoby zaradené do týchto 2 štúdií boli prevažne ženy (87 %) a bieli (88 %) s priemerným vekom 40 rokov (rozsah: 18 až 65 rokov). Účastníci boli poučení, aby liečili migrénu strednej až silnej bolesti 1 tabletou. Do 2 hodín po dávke nebola povolená žiadna záchranná medikácia. Koprimárne koncové ukazovatele zahŕňali prevahu Frimig Duo nad placebom 2 hodiny po dávke pre nasledujúce koncové ukazovatele: úľava od bolesti (žiadna alebo mierna bolesť); výskyt fotofóbie, fonofóbie a nevoľnosti; a nadradenosť Frimig Duo v porovnaní s jednotlivými zložkami (sumatriptán a naproxén) pre trvalú bezbolestnosť po 24 hodinách. Účastníci hodnotili svoju bolesť hlavy a súvisiace symptómy fotofóbie, fonofóbie, nauzey a vracania 2 hodiny po užití 1 dávky študijného lieku. Úľava od bolesti hlavy bola definovaná ako zníženie závažnosti bolesti hlavy zo strednej alebo silnej bolesti na miernu alebo žiadnu bolesť. Trvalá bezbolestnosť bola definovaná ako zníženie závažnosti bolesti hlavy zo strednej alebo silnej bolesti na žiadnu bolesť 2 hodiny po dávke bez návratu miernej, strednej alebo silnej bolesti a bez použitia záchrannej medikácie počas 24 hodín po dávke.

Výsledky zo štúdie 1 a 2 sú zhrnuté v tabuľke 1. V oboch štúdiách bolo percento pacientov, ktorí dosiahli úľavu od bolesti hlavy 2 hodiny po liečbe významne vyššie medzi pacientmi, ktorí dostávali Frimig Duo 85 mg/500 mg (65 % a 57 %) v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo (28 % a 29 %). Okrem toho percento pacientov, ktorí zostali bez bolesti bez použitia iných liekov počas 24 hodín po podaní dávky, bolo významne vyššie medzi pacientmi, ktorí dostávali jednu dávku Frimigu Duo (25 % a 23 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (8 % a 7 %) alebo buď sumatriptán (16 % a 14 %) alebo naproxén (10 %) samotný.

Tabuľka 1. Percento dospelých pacientov s 2-hodinovou úľavou od bolesti a trvalou bezbolestnosťou po liečbe[a]

	Frimig Duo 85 mg/500 mg	Sumatriptán 85 mg	Sodná soľ naproxénu 500 mg	Placebo
2-hodinová úľava od bolesti				
Štúdia 1	65%[b] n = 364	55% n = 361	44% n = 356	28% n = 360
Štúdia 2	57%[b] n = 362	50% n = 362	43% n = 364	29% n = 382
Trvalá bezbolestnosť (2-24 hodín)				
Štúdia 1	25%[c] n = 364	16% n = 361	10% n = 356	8% n = 360
Štúdia 2	23%[c] n = 362	14% n = 362	10% n = 364	7% n = 382

[a] P hodnoty poskytnuté len pre vopred špecifikované porovnania
[b] P < 0,05 vs. placebo a sumatriptán 85 mg

[c] P < 0,01 vs. placebo a sumatriptán 85 mg a sodná soľ naproxénu

V porovnaní s placebom bol 2 hodiny po podaní Frimig Duo znížený výskyt symptómov spojených s migrénou, ako je fotofóbia, fonofóbia a nauzea, a znížená pravdepodobnosť použitia záchrannej medikácie počas 24 hodín po prvej dávke.

Frimig Duo bol účinnejší ako placebo bez ohľadu na prítomnosť aury; trvanie bolesti hlavy pred liečbou; pohlavie, vek alebo hmotnosť subjektu; alebo súbežné užívanie perorálnych kontraceptív alebo bežných liekov na profylaxiu migrény (napr. betablokátory, antiepileptiká, tricyklické antidepresíva).

Pediatrická populácia
Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Frimig Duo vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe migrénových bolestí hlavy. Informácie o použití u detí a dospievajúcich nájdete v časti 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia
Porovnávacie klinické štúdie interakcie a biologickej dostupnosti v kombinácii sumatriptánu a naproxénu preukázali, že kombinovaný liek Frimig Duo nemal žiadny významný vplyv na celkovú biologickú dostupnosť sumatriptánu a naproxénu v porovnaní s podávaním účinných zložiek ako jednotlivých zložiek. V skríženej štúdii so 16 osobami bola farmakokinetika oboch zložiek podávaných ako sumatriptán/naproxén podobná počas záchvatu migrény a počas obdobia bez migrény.

Sumatriptán
Sumatriptánium-sukcinát, keď sa podáva ako Frimig Duo, má priemernú maximálnu koncentráciu (C_{max}) približne 40 ng/ml pri podávaní počas migrény. Medián T_{max} sumatriptánium-sukcinátu, keď sa podával ako Frimig Duo, bol 1,5 hodiny (rozsah: 0,5 až 4 hodiny).

Naproxén nemal po podaní lieku Frimig Duo žiadny významný vplyv na farmakokinetiku sumatriptánu. Expozícia (AUC) sumatriptánu po podaní lieku Frimig Duo je úmerná dávke sumatriptánu. C_{max} je o 17 % vyššia v porovnaní so sumatriptánom 85 mg podávaným samostatne u zdravých dobrovoľníkov.

Po dvoch dávkach podaných s odstupom 2 hodín došlo v porovnaní s jednou dávkou lieku Frimig Duo k 1,6-násobnému zvýšeniu C_{max} sumatriptánu a k dávke úmernému zvýšeniu AUC.

Biologická dostupnosť sumatriptánium-sukcinátu je približne 14 %, primárne v dôsledku presystémového (*first-pass*) metabolizmu a čiastočne v dôsledku neúplnej absorpcie.

Naproxén
Po podaní lieku Frimig Duo je čas na dosiahnutie maximálnej koncentrácie naproxénu oneskorený a C_{max} je o 25 % nižšia v porovnaní s naproxénom podávaným samostatne zdravým dobrovoľníkom. Sodná soľ naproxénu, keď sa podáva ako Frimig Duo, má C_{max} približne 50 µg/ml a medián T_{max} 6 hodín (rozsah: 3 až 16 hodín) počas migrény, čo je podľa údajov v literatúre približne o 3 až 5,5 hodiny neskôr ako pri podaní jednej dávky naproxénu. S najväčšou pravdepodobnosťou je to spôsobené sumatriptánom indukovaným oneskorením vyprázdňovania žalúdka.

Expozícia (AUC) naproxénu po podaní lieku Frimig Duo je úmerná dávke naproxénu.

Po dvoch dávkach podaných s odstupom 2 hodín došlo v porovnaní s jednou dávkou lieku Frimig Duo k 1,5-násobnému zvýšeniu C_{max} naproxénu a 1,6-násobnému zvýšeniu AUC.

Sodná soľ naproxénu sa rýchlo vstrebáva z gastrointestinálneho traktu s biologickou dostupnosťou *in vivo* 95 %.

Súbežné podávanie s jedlom
Jedlo nemalo žiadny významný vplyv na biologickú dostupnosť sumatriptánium-sukcinátu alebo sodnej soli naproxénu podávaných ako Frimig Duo, ale mierne oneskorilo T_{max} sumatriptánium-sukcinátu asi o 0,6 hodiny. Tieto údaje naznačujú, že Frimig Duo sa môže podávať bez ohľadu na jedlo.

Distribúcia

Sumatriptán
Väzba sumatriptánu na plazmatické bielkoviny je nízka (14–21 %) a priemerný distribučný objem je 170 litrov.

Naproxén
Väzba naproxénu na bielkoviny v bežných dávkach je väčšia ako 99 %.

Biotransformácia

Sumatriptán
Sumatriptán sa metabolizuje prevažne monoaminooxidázou A. Hlavný metabolit sumatriptánu, analóg sumatriptánu - kyselina indoloctová, sa vylučuje hlavne močom, kde je prítomná ako voľná kyselina a glukuronidový konjugát. Nemá žiadnu známu $5HT_1$ alebo $5HT_2$ aktivitu. Menšie metabolity neboli identifikované.

Naproxén
30 % naproxénu sa premieňa v pečeni (izoenzýmy CYP450 1A2, 2C8 a 2C9) na farmakologicky neaktívny 6-O-demetylnaproxén. Naproxén aj 6-O-demetylnaproxén sa ďalej metabolizujú na ich príslušné glukuronidové alebo sulfátové konjugované metabolity.

Eliminácia

Sumatriptán
Eliminačný polčas sumatriptánu je približne 2 hodiny. Priemerný celkový plazmatický klírens je približne 1 160 ml/min a priemerný renálny klírens je približne 260 ml/min. Nerenálny klírens predstavuje asi 80 % celkového klírensu, čo naznačuje, že sumatriptán sa primárne vylučuje oxidačným metabolizmom sprostredkovaným monoaminooxidázou A.

Naproxén
So zvyšujúcou sa dávkou je vylučovanie naproxénu močom rýchlejšie, ako by sa dalo očakávať na základe lineárnych procesov. Plazmatický polčas je približne 11 – 15 hodín. Približne 95 % podanej dávky sa vylúči močom, predovšetkým vo forme naproxénu, 6-O-dezmetylnaproxénu alebo konjugovaných foriem uvedených látok.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek
Neuskutočnili sa žiadne formálne klinické farmakologické štúdie na hodnotenie farmakokinetiky sumatriptánu/naproxénu u jedincov s poruchou funkcie obličiek.

Sumatriptán
Sumatriptán sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Nerenálny klírens však predstavuje približne 80 % celkového klírensu. Sumatriptán sa má používať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Naproxén
Farmakokinetika naproxénu u osôb s renálnou insuficienciou v porovnaní s osobami s normálnou renálnou funkciou nepreukázala žiadny rozdiel v polčase a nie je dôkaz o akumulácii naproxénu. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa však pozorovalo zníženie väzby naproxénu na proteíny, čo vedie k zvýšeniu jeho voľnej frakcie. U pacientov s poruchou funkcie obličiek bola hlásená aj zvýšená expozícia metabolitom naproxénu vrátane 6-O-demetylnaproxénu; hlavný metabolit je však relatívne neaktívny. Preto pri podávaní sumatriptánu/naproxénu pacientom s renálnou insuficienciou je potrebná opatrnosť. Sumatriptán/naproxén je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene
Neboli vykonané žiadne formálne klinické farmakologické štúdie na hodnotenie farmakokinetiky sumatriptánu/naproxénu u osôb s poruchou funkcie pečene.

Sumatriptán
Biologická dostupnosť sumatriptánu po perorálnom podaní môže byť výrazne zvýšená u pacientov s ochorením pečene. Pacienti s miernym až stredne ťažkým poškodením pečene mali približne 80 % zvýšenie AUC a C_{max} v porovnaní so zdravými osobami. Farmakokinetický profil sumatriptánu u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B) ukázal, že títo pacienti po perorálnej dávke 50 mg majú oveľa vyššie plazmatické koncentrácie sumatriptánu ako zdravé osoby. Keďže sumatriptán/naproxén obsahuje 85 mg sumatriptánu, jeho použitie u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením pečene sa neodporúča. Sumatriptán/naproxén je kontraindikovaný u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Naproxén
Naproxén je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene alebo aktívnym ochorením pečene (pozri časť 4.3).

Starší pacienti
Neuskutočnila sa žiadna formálna klinická farmakologická štúdia na vyhodnotenie farmakokinetiky sumatriptánu/naproxénu u starších pacientov.

Sumatriptán
Zdá sa, že farmakokinetika sumatriptánu nie je u starších pacientov zmenená. Jeho použitie u starších pacientov sa však neodporúča vzhľadom na pravdepodobnú prítomnosť sprievodného ochorenia, zníženú funkciu pečene a kardiovaskulárne rizikové faktory.

Naproxén
Štúdie s naproxénom naznačujú, že hoci sa celková plazmatická koncentrácia naproxénu nemení, neviazaná frakcia je u starších ľudí zvýšená. Klinický význam tohto zistenia nie je jasný, aj keď je možné, že zvýšenie koncentrácie voľného naproxénu môže byť spojené so zvýšením výskytu nežiaducich účinkov vzhľadom na podanú dávku u niektorých starších pacientov.

Etnický pôvod
Vplyv rasy na farmakokinetiku sumatriptánu/naproxénu sa neskúmal.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita opakovaných dávok
S kombináciou sumatriptánu/naproxénu sa uskutočnili toxikologické štúdie s opakovaným perorálnym podávaním u myší v trvaní až 13 týždňov. Toxicita sumatriptánu/naproxénu po opakovanom perorálnom podaní myšiam bola charakteristická pre známu toxicitu naproxénu (ovplyvnený gastrointestinálny trakt a obličky); druhy toxicít, ktoré sa vyskytli, sa kombinovaným podávaním so sumatriptánom nezmenili. Vo všeobecnosti boli samice na podobnú dávku naproxénu citlivejšie ako samce; môže to súvisieť s rozdielmi v expozícii (C_{max}), ktorá bola vo všeobecnosti vyššia (~1,5-krát) u samíc v porovnaní so samcami pri podobnej dávke. K úmrtiam došlo pri dávkach ≥ 100 mg/kg/deň

naproxénu u samcov myší a ≥ 50 mg/kg/deň u samíc myší, keď sa podávali samostatne a v kombinácii so sumatriptánom.

Primárna toxicita sa vyskytla v žalúdku a obličkách. V žalúdku boli zmeny lokalizované najmä v pylorickej oblasti žľaznatého žalúdka (presahujúce do dvanástnika a jejuna u samíc) a boli charakterizované eróziami a vredmi sprevádzanými zápalom a hyperpláziou žliaz u zvierat, ktorým sa podávali vysoké dávky naproxénu samostatne alebo v kombinácii so sumatriptánom. V obličkách bola ako primárna toxicita identifikovaná dilatácia kortikálnych tubulov (po podaní naproxénu samostatne alebo v kombinácii so sumatriptánom). Hladina bez pozorovateľných nežiaducich účinkov (*No Observable Adverse Effect Level*, NOAEL) bola 100/30 mg/kg/deň sumatriptánu/naproxénu po 13 týždňoch denného opakovaného perorálneho podávania samcom a samiciam myší. Priemerná expozícia ($AUC_{0\text{-}inf}$) myší sumatriptánu pri NOAEL bola 30-38-krát vyššia ako expozícia človeka sumatriptánu a 0,8-1,4-násobok expozície naproxénu po jednorazovej tabletovej perorálnej dávke sumatriptánu/naproxénu.

Genotoxicita
Sumatriptán a naproxén testované samostatne a v kombinácii boli negatívne v *in vitro* bakteriálnom teste reverznej mutácie a v *in vivo* mikronukleárnom teste na myšiach. Kombinácia sumatriptánu a naproxénu bola negatívna v *in vitro* teste myšacieho lymfómu v prítomnosti a neprítomnosti metabolickej aktivácie. Naproxén samotný a v kombinácii so sumatriptánom bol pozitívny v *in vitro* teste klastogenicity v cicavčích bunkách v prítomnosti a neprítomnosti metabolickej aktivácie, zatiaľ čo sumatriptán samotný bol v týchto testoch negatívny. Po 7 dňoch podávania kombinácie sumatriptánu a naproxénu dvakrát denne ľudským dobrovoľníkom neboli v lymfocytoch periférnej krvi vyvolané chromozomálne aberácie.

Karcinogenita
Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity s kombináciou sumatriptánu/naproxénu.

Karcinogénny potenciál sumatriptánu bol hodnotený v štúdiách perorálnej karcinogenity na myšiach a potkanoch. V súvislosti s podávaním sumatriptánu sa u žiadneho druhu nepreukázalo zvýšenie počtu nádorov. Karcinogénny potenciál naproxénu sa hodnotil v dvoch štúdiách karcinogenity po perorálnom podaní u potkanov. Ani v jednej štúdii sa nenašiel dôkaz o malignite.

Fertilita
Účinok kombinácie sumatriptánu/naproxénu na fertilitu u zvierat sa neskúmal.

V štúdii, v ktorej samcom a samiciam potkanov podávali denne perorálny sumatriptán pred a počas obdobia párenia, došlo k zníženiu plodnosti súvisiacej s liečbou, sekundárne k zníženiu párenia u zvierat liečených dávkami 50 a 500 mg/kg/deň. Najvyššia dávka bez takéhoto účinku bola 5 mg/kg/deň alebo približne polovica ľudskej perorálnej dávky 100 mg na základe mg/m^2. V podobnej štúdii so sumatriptánom podávaným subkutánne sa nepreukázala porucha fertility pri dávkach do 60 mg/kg/deň, čo je maximálna testovaná dávka, ktorá zodpovedá približne 6-násobku ľudskej perorálnej dávke 100 mg na základe mg/m^2. Perorálne podanie maximálnej tolerovanej dávky naproxénu samcom a samiciam potkanov pred a počas párenia nemalo žiadne nežiaduce účinky na fertilitu alebo reprodukčnú výkonnosť. AUC naproxénu v rovnovážnom stave sa odhadlo na približne 0,6 – 0,8-násobok expozície naproxénu u ľudí po jednej tablete sumatriptánu/naproxénu.

Vývojová toxicita
Štúdia vývojovej toxicity (embryo-fetálna) s kombináciou sumatriptánu/naproxénu bola vykonaná len u králikov.

Perorálna liečba naproxénom a sumatriptánom/naproxénom u gravidných králikov spôsobila toxicitu pre matku, zníženie hmotnosti plodu a zvýšenie celkovej a skorej resorpcie a úmrtia plodu. Materská toxicita bola prezentovaná ako znížený prírastok telesnej hmotnosti alebo strata telesnej hmotnosti počas obdobia liečby a zníženie spotreby krmiva. Hmotnosť plodu (rast) bola významne znížená pri všetkých dávkach podávaných matke. Zvýšenie priemerného počtu celkových resorpcií na vrh

a skorých resorpcií na vrh a resorbovaných plodov na vrh sa vyskytlo vo všetkých dávkových skupinách. V liečených skupinách sa vyskytol mierne vyšší výskyt troch typov malformácií – zrastené kaudálne stavce, izolovaný defekt medzikomorového septa a perzistujúci truncus arteriosis so sekundárnym defektom medzikomorového septa. NOAEL nebola v tejto štúdii identifikovaná a najnižšia hodnotená kombinovaná dávka bola spojená s expozíciou naproxénu (AUC) u samíc menšou alebo rovnou expozície u ľudí po podaní jednej tablety sumatriptánu/naproxénu.

V predchádzajúcich štúdiách bola perorálna liečba gravidných potkanov sumatriptánom počas obdobia organogenézy spojená so zvýšeným výskytom abnormalít cervikotorakálnych a pupočníkových krvných ciev, embryonálnej/fetálnej toxicity, zvýšeným výskytom syndrómu malformácií a zníženým prežívaním mláďat. Najvyššia dávka bez účinku bola približne 60 mg/kg/deň, čo je približne 6-násobok maximálnej jednotlivej odporúčanej perorálnej dávky 100 mg pre ľudí na základe mg/m^2. Perorálna liečba gravidných potkanov naproxénom (25 mg/kg/deň) počas obdobia organogenézy bola spojená so zníženým počtom živých plodov, zvýšenými pre- a postimplantačnými stratami a zvýšeným výskytom krčného rebra sekundárne k významnej toxicite pre matku. Expozícia gravidných samíc naproxénu v rovnovážnom stave bola 0,6 – 0,8-násobok ľudskej expozície naproxénu po jednej tablete sumatriptánu/naproxénu. Plazmatické koncentrácie naproxénu u plodu boli približne 0,6-násobok koncentrácií u matky.

Peri- a postnatálna reprodukčná toxicita
Neuskutočnila sa žiadna prenatálna a postnatálna vývojová štúdia s kombináciou sumatriptánu/naproxénu.

Perorálna liečba sumatriptánom u potkanov počas neskorej gestácie a počas laktácie bola spojená so zníženým prežívaním mláďat. Najvyššia dávka bez účinku bola pri tomto zistení 100 mg/kg/deň, čo je približne 10-násobok maximálnej jednotlivej odporúčanej perorálnej dávky 100 mg pre ľudí na základe mg/m^2. Perorálna liečba naproxénom u potkanov počas gravidity a laktácie bola spojená so zníženou životaschopnosťou F_1 a telesnou hmotnosťou, oneskoreným dospievaním a mierne nižšou veľkosťou živého vrhu F_2. AUC naproxénu v rovnovážnom stave pre matky F_0 v tejto štúdii bola odhadnutá na približne 0,6 – 0,8-násobok ľudskej expozície naproxénu po jednej tablete sumatriptánu/naproxénu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hydrogénfosforečnan vápenatý
Celulóza, mikrokryštalická
Kroskarmelóza, sodná soľ
Hydrogénuhličitan sodný
Povidón
Stearát horečnatý
Mastenec

Obal tablety:
Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Triacetín
Indigokarmín, hliníkový lak (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Fľaša: 3 roky
Blister: 3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaša s polypropylénovým (PP) detským bezpečnostným skrutkovacím uzáverom: 9 tabliet. Každá fľaša obsahuje kapsulu so silikagélovým vysúšadlom a PET výplň.

PVC/Al/OPA/Al blister: 3 a 9 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Fínsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

33/0079/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29.apríla 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2026